



# Low-intensity Pulsed Ultrasound Enhances Angiogenesis and Ameliorates Contractile Dysfunction of Pressure-Overloaded Heart in Mice

著者	尾形 剛
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17395号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00122073">http://hdl.handle.net/10097/00122073</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 Low-intensity Pulsed Ultrasound Enhances Angiogenesis and Ameliorates Contractile Dysfunction of Pressure-Overloaded Heart in Mice マウス圧負荷モデルにおいて、低出力パルス波の超音波治療 (LIPUS) は血管新生を促進し、心収縮機能障害を改善させる

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

内科病態学講座 循環器内科学分野

学籍番号 B3MD5024 氏名 尾形 剛

【背景】慢性の左室圧負荷は相対的心筋虚血状態を引き起こし、その結果、左室機能障害をもたらす。我々は近年、低出力パルス波の超音波 (LIPUS) がブタの慢性心筋虚血モデルにおいて、血管新生を促進させ、心筋虚血を改善させることを報告している。

【目的】本研究において、私は、LIPUS 治療が慢性の左室圧負荷心においても、心収縮機能障害を改善させるかどうか検討した。

【方法】横行大動脈縮窄 (TAC) 手術を施行して、マウスに慢性の左室圧負荷を与えた。LIPUS 治療は、手術第1週は3回、全心臓に対して照射し、その後は週1回ずつ7週続けて治療を追加した。対照群にはLIPUS治療を除いた擬似治療を施行した。マウスの心機能は経胸壁心臓超音波検査により、術後8週まで評価した。TAC手術後、急性期と慢性期における左室のタンパク質と mRNA 発現を評価し、また術後8週における心臓の病理組織学的評価を施行した。

【結果】TAC手術の8週間後、左室短縮率 (LVFS) は対照群で低下していたが、LIPUS群では有意に改善していた ( $30.4 \pm 0.5$  vs.  $36.2 \pm 3.8\%$ ,  $P < 0.05$ )。毛細血管密度はLIPUS群で高く、血管周囲の線維化は対照群と比較して、LIPUS群で有意に減少していた ( $27.8 \pm 9.3$  vs.  $48.9 \pm 17.7\%$ ,  $P < 0.05$ )。Hypoxyporeで評価した相対的心筋虚血は、対照群と比較して、LIPUS治療群で有意に減弱していた ( $P < 0.05$ )。BNPとcollagen IIIのmRNAの発現がLIPUS群において有意に低く、VEGF, eNOS, HIF-1 $\alpha$ のタンパク発現はAktの活性化と関連して、亢進していた ( $P < 0.05$ )。また、ROCK2のタンパク発現は有意に減弱していた ( $P < 0.05$ )。LIPUS治療に関連した副作用は認められなかった。

【結論】これらの結果は、LIPUS治療が、慢性の左室圧負荷心において、血管新生の促進と血管周囲の線維化の減弱を通して、収縮機能障害を改善させる事を示唆していた。以上より、LIPUS治療は慢性の圧負荷による心機能障害に対する、非侵襲的で有望な治療として期待される。